

PENELITIAN**PENGARUH PEMBERIAN KOLAGEN IKAN
TERHADAP PROSES PENYEMBUHAN LUKA INSISI
(STUDI EKSPERIMEN PADA TIKUS PUTIH *RATTUS NORVEGICUS*)**

Indah Nur Imamah

Jurusan Keperawatan Poltekkes Kemenkes Kaltim

Email:st.gendis.aifa@gmail.com

Abstract. Collagen plays a very important role in the formation of tissues and organs are involved in various biological functions such as cell division, defense, and cell differentiation. Wherefore the biological function of the use of collagen in the industry, especially in the medical field, is growing very rapidly. *This study aims to determine the effect of fish collagen toward wound healing. This research used the experimen study, the samples were 36 male rats of *Rattus norvegicus* Wistar strain are health about 3 months old, weighing approximately 150-300 grams. Then, the samples were divided into 6 groups randomly. The study design used was Randomised control group pre-post test design. Fish collagen is given as 0.09 / 200 kg bb by oral. Measurement of levels of TGF β 1, done day 0 (pre-test) and (post-test) days 3, 7 and 10 with the amount of fibroblasts, collagen thickness. The results of the study obtained fish collagen work optimally in groups of rat intervention on third day it is evidenced by TGF β 1 levels increased significantly compared to the control group ($p < 0.05$). There are differences in the results of histopathology amount of fibroblasts and collagen thickness between the intervention group and the control group.*

Keywords: fish collagen, TGF β 1, fibroblast, collagen

Abstrak. Kolagen memainkan peranan yang sangat penting di dalam pembentukan jaringan dan organ, terlibat di dalam berbagai fungsi biologis sel seperti pembelahan, pertahanan, dan diferensiasi sel. Karena fungsi biologis tersebut penggunaan kolagen dalam industri, khususnya dalam bidang medis, berkembang sangat pesat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kolagen ikan terhadap proses penyembuhan luka. Jenis penelitian ini adalah eksperimen, dengan sampel 36 ekor tikus putih jantan *Rattus novergicus* galur wistar yang diambil secara *Randomised control group pre-post test design*. Kolagen ikan diberikan sebanyak 0,09/200 kg bb melalui oral. Pengukuran kadar TGF β 1, dilakukan hari ke 0 (*pre test*) selanjutnya dilakukan pengukuran kembali kadar TGF β 1 dan (*post test* hari ke 3, 7 dan 10) serta pengukuran jumlah *fibroblas*, ketebalan kolagen. Hasil penelitian didapatkan kolagen ikan bekerja maksimal pada kelompok tikus intervensi hari ke 3, hal tersebut dibuktikan dengan kadar TGF β 1 mengalami peningkatan yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Terdapat perbedaan hasil pemeriksaan histopatologi jumlah fibroblas dan ketebalan kolagen antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol.

ECM dan sintesis kolagen.

Kata kunci : kolagen ikan, TGF β 1, fibroblas, kolagen

PENDAHULUAN

Luka merupakan suatu kerusakan yang abnormal pada kulit yang menghasilkan kematian dan keru-

sakan sel-sel kulit. Luka juga dapat diartikan sebagai interupsi kontinuitas jaringan, biasanya akibat dari suatu trauma atau cedera. Luka dapat diklasifikasikan secara umum,

yaitu; luka akut dan luka kronis. Luka akut adalah luka yang sesuai dengan proses penyembuhan yang normal, yang dapat dikategorikan menjadi luka pembedahan (insisi), non pembedahan (luka bakar) dan atau trauma. Sedangkan luka kronis adalah suatu proses penyembuhan luka yang mengalami keterlambatan, misalnya luka dekubitus, dan luka diabetik.

Mayoritas luka pada penduduk dunia adalah luka karena pembedahan/trauma (48%), ulkus kaki (28%), luka dekubitus (21%). Yang paling terpenting dari semua luka adalah kejadian infeksi patologis. Luka bedah tidak terkecuali, memiliki tingkat rata-rata infeksi luka bedah 7 sampai 10 % tergantung pada prosedur.

Infeksi luka bedah merupakan salah satu komplikasi pascabedah yang ditakuti oleh dokter spesialis bedah dan merupakan masalah yang serius, karena dapat meningkatkan morbiditas, mungkin pula dapat menyebabkan kecacatan bahkan kematian. Infeksi luka bedah menempati urutan ketiga terbanyak dalam infeksi nosokomial yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan biaya rumah sakit.

Kejadian infeksi luka bedah menempati posisi ke 3, dengan angka kejadian mencapai 14-16% dari infeksi nosokomial keseluruhan. Kejadian infeksi luka operasi di amerika serikat sekitar 2-5 % dari pasien yang menjalani operasi, setiap tahun ada 15 juta prosedur operasi yang dilakukan, terdapat sekitar 300.000-500.000 kejadian infeksi luka operasi

setiap tahun. Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa angka kejadian infeksi luka bedah pada rumah sakit di Indonesia bervariasi antara 2-18% dari keseluruhan prosedur pembedahan.

Indonesia kaya akan bahan alam yang berkhasiat sebagai obat baik yang berasal dari tumbuhan, ataupun dari perairan. Sebagai negara maritim Indonesia memiliki potensi sumberdaya perikanan yang sangat besar, hal tersebut membuat konsumsi ikan per kapita masyarakat Indonesia terus mengalami kenaikan dari 35 kg/kapita/tahun di tahun 2013 menjadi 38 kg/kapita/tahun di tahun 2014.

Ikan nila (*Oreochromis niloticus*) merupakan salah satu produk perikanan budidaya yang mengalami kenaikan volume produksi setiap tahunnya dengan kenaikan rata-rata sebesar 26,36 % dari tahun 2010–2014 dibandingkan ikan mas 7,00 % dan ikan gurame 4,95 % dalam kurun waktu yang sama. Meningkatnya produksi ikan akan diiringi pula peningkatan limbah ikan baik berupa kulit dan sisik ikan. Kegiatan industri perikanan sejak di tempat pendaratan ikan (TPI) hingga ke tempat pengolahan ikan umumnya selalu menghasilkan limbah dalam jumlah yang besar, baik limbah cair maupun limbah padat. Limbah cair biasanya berupa darah, lendir, drip, dan lemak. Sedangkan limbah padat organik kebanyakan berupa kepala, insang, isi perut, tulang, sirip, kulit dan sisik. Adanya kenaikan tersebut membuat limbah ikan sangat potensial sebagai sumber kolagen.

Kolagen memainkan peranan yang sangat penting di dalam pembentukan jaringan dan organ, terlibat di dalam berbagai fungsi biologis sel seperti pembelahan, pertahanan, dan diferensiasi sel. Karena fungsi biologis tersebut penggunaan kolagen dalam industri, khususnya dalam bidang medis, berkembang sangat pesat. Pada bidang farmasi, kolagen ikan banyak digunakan untuk pemulihan luka, suplemen, pengobatan anti-kanker dan sebagai bahan pembuatan kapsul. Kolagen ikan memiliki *bioavailabilitas* yang unggul, yang merupakan tingkat dimana suatu zat yang diserap ke dalam tubuh saat dicerna.

Para peneliti menemukan bahwa kolagen ikan, yang diekstrak dari kulit ikan dan sisik, adalah alternatif non-beracun. Bahkan lebih baik, lebih mudah diserap oleh kulit manusia daripada kolagen hewan mamalia. Sifat ikan yang dapat bertahan hidup di berbagai suhu air dan tekanan, membuat kolagen ikan tahan terhadap kerusakan fisik dan kimia. Selain itu, dalam proses ekstraksi kolagen, struktur *triple-helix* dapat dipertahankan, sehingga menjaga polipeptida dan asam amino tetap utuh. Protein ini secara alami melengkapi kolagen dan membuat pengobatan yang dihasilkan lebih efektif.

Penelitian kolagen ikan yang pernah dilakukan masih terbatas dari jenis ikan laut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kolagen yang berasal dari gabungan tulang dua jenis ikan laut sebagai bahan bala-balan penyembuhan luka dapat menyembuhkan luka insisi pada ti-

kus wistar. Pemanfaatan kolagen yang berasal dari kulit ikan nila baru-baru ini dilakukan. Hasil penelitian menyatakan bahwa kolagen ikan yang diproses menjadi spons dan serat nano (*nanofibres*) dapat meningkatkan viabilitas keratinosit manusia (HaCaTs) dan fibroblast dermal manusia (HDFS). Kolagen juga dapat mempercepat migrasi HaCaTs dengan ekspresi matriks metaloproteinase-9 dan pertumbuhan transformasi faktor- β 1 (TGF- β 1). sehingga memfasilitasi pembentukan serat kolagen. Selanjutnya, nanofibers kolagen merangsang regenerasi kulit dengan cepat dan efektif pada hewan coba tikus.

Berdasarkan hasil penelusuran peneliti di Indonesia belum banyak penelitian terkait pemanfaatan kolagen ikan untuk penyembuhan luka, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian pengaruh pemberian kolagen ikan terhadap kadar TGF β 1, jumlah fibroblas serta ketebalan kolagen dalam proses penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

METODE

Hewan coba dan pemeliharaan

Sampel penelitian menggunakan 36 ekor tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur wistar yang sehat berusia 3 bulan dengan berat sekitar 150-300 gram. Sampel akan dibagi 6 kelompok secara random, yang terdiri dari 3 kelompok intervensi dan 3 kelompok kontrol tiap kelompok berisi 6 tikus. Tikus kelompok intervensi dan kontrol diberikan makanan berupa pelet ayam sebanyak 15-20

gr/hari dan minum. Tiap tikus akan dibuatkan luka insisi dengan panjang 2 cm sampai kedalaman *subcutan*. Kelompok intervensi diberikan kolagen ikan dengan dosis 0,09/200 per kg bb/hari. Kandang tikus dibersihkan setiap hari oleh petugas laboratorium. Proses pemeliharaan dan pengambilan sampel dilakukan di Laboratorium Biologi MIPA UNNES Semarang. Penelitian dilakukan mulai tanggal 11 Juni sampai dengan 29 Juni 2015

Pengambilan sampel TGF β 1

Tiga 3 jam setelah perlakuan, seluruh tikus pada kelompok intervensi dan kel. kontrol sebanyak 36 ekor diambil darahnya untuk diukur kadar TGF β 1 (*pre test*). Selanjutnya setiap hari ke 3, 7 dan 10 sebanyak 12 ekor tikus dari kelompok intervensi dan kelompok kontrol dilakukan pengambilan darah kembali untuk pemeriksaan kadar TGF β 1 (*post test*).

Darah diambil sebanyak 1,5 cc dengan cara menusukkan mikrohematokrit dibagian sinus orbitalis kemudian darah ditampung kedalam mikrotube. Sampel darah tikus dibiarkan selama 1 jam kemudian dilakukan sentrifuse selama 10 menit lalu diambil serumnya sebanyak 0,5 cc menggunakan micropipet otomatic. Serum dimasukkan ke dalam mikrotube kemudian disimpan kedalam freezer dan dibekukan dengan suhu -40°C .

Pengambilan sampel histopatologi

Tikus pada setiap kelompok diterminasi dengan metode inhalasi

overdose. Setelah tikus mati bulu di sekitar punggung dicukur bersih dan didesinfeksi menggunakan betadin, jaringan bekas irisan diusap dengan alkohol 70% lalu dibuat eksisi – biopsi kurang lebih 4 cm persegi dengan melintasi garis irisan dengan kedalaman sampai subkutis. Semua jaringan eksisi biopsi dimasukkan kedalam larutan formalin 10%.

Pemeriksaan kadar TGF β 1

Pemeriksaan ini menggunakan *rat TGF β 1 elisa kit*. Cairan reagen harus dihangatkan terlebih dahulu 30 menit sebelum digunakan. Tambahkan *sample diluent buffer* 0.1 ml untuk well kontrol dan 0,1 ml untuk serum tikus. Petunjuk pengenceran sampel lihat petunjuk. Kunci plate yang telah dimasukkan sampel dan tutup untuk diinkubasi selama 90 menit pada suhu 37°C . Buka penutup plate dan letakkan handuk kertas atau kertas penyerap agar plate tidak kering. Tambahkan 0.1 ml *biotinylated* anti rat TGF β 1, cairan akan bekerja pada tiap well dan inkubasi plate pada suhu 37°C selama 60 menit. Cuci plate sebanyak 3 kali dengan 0,01 M TBS atau 0,01 M PBS dan tiap kali mencuci biarkan cairan ada di dalam well selama 1 menit. Buang sisa cairan diatas handuk kering. Rendam tiap well paling sedikit 0,3 ml PBS atau TBS buffer selama 1-2 menit. Tambahkan 0,1 ml *avidin biotin peroxidase complex* pada tiap well dan inkubasi pada suhu 37°C selama 30 menit. Bersihkan plate selama 5 menit dengan 0,01 M TBS atau 0,01

M PBS, dan tiap mencuci biarkan cairan berada dalam well selama 1-2 menit. Hilangkan sisa cairan diatas handuk kering. Tambahkan 90 μ l TBM *color developing agen* tiap well dan inkubasi plate pada suhu 37^o C pada ruangan gelap selama 15-20 menit. Tambahkan 0,1 ml TBM stop solution pada tiap well. Kemudian akan terlihat warna kuning. Setelah 30 menit pemberian *stop solution* baca kosentrasi penyerapan di *microplate reader*

Pemeriksaan kadar TGF β 1 dilakukan di laboratorium GAKI Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Pemeriksaan Histopatologi

Dilakukan pembuatan preparat terlebih dahulu dengan berbagai proses seperti fiksasi, dehidrasi, impregnasi, embedding dan pewarnaan dengan metode *Masson's trichrom*. Jaringan histopatologi diamati dibawah miskroskop OLYMPUS yang dilengkapi dengan kamera digital dengan pembesaran 400x, kemudian dilakukan interpretasi berdasarkan parameter skoring histopatologi. Jumlah fibroblas tidak ada (0), sedikit/fokal (1), sedang/difus/jarang (2), banyak/masif/difus/padat (3). Ketebalan kolagen dengan presentase < 25 (1), 25–50 (2), 51–75 (3), > 75 (4).

Pembuatan preparat dan pemeriksaan histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi

Rumah Sakit Umum Pusat Karyadi Semarang.

Analisis statistik

Pada penelitian ini menggunakan analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat untuk menghitung nilai mean, terhadap kadar TGF β 1, sedangkan jumlah fibroblast dan ketebalan kolagen dihitung dengan menggunakan nilai median.

Analisis bivariat untuk melihat kesetaraan atau homogenitas sampel penelitian apakah layak dibandingkan atau melihat variasi data dari kedua kelompok tersebut dan melihat perbandingan kadar TGF β 1 sebelum dan sesudah intervensi pada masing-masing kelompok dengan menggunakan uji non parametrik wilcoxon. Serta melihat perbandingan dua kelompok tiap fase penyembuhan luka dengan uji statistik non parametrik yaitu Mann Whitney dengan P value \leq 0,05

HASIL

Skoring Jumlah Fibroblas dan Ketebalan Kolagen

Jumlah *fibroblast* dan ketebalan kolagen dihitung dengan menggunakan nilai median, hasil penelitian menunjukkan ada perbedaan skor jumlah fibroblas dan ketebalan kolagen antara kelompok yang menggunakan kolagen ikan dengan kelompok yang tidak menggunakan kolagen ikan.

Tabel 1. Hasil Skoring Histopatologi Kulit (n = 6)

Hari/sampel	Jumlah fibroblas		Ketebalan kolagen	
	≤ 2	> 2	≤ 3	>3
Hari ke 3				
Intervensi	2	4	5	1
Kontrol	4	2	6	0
	≤ 2	> 2	≤ 2	> 2
Hari ke 7				
Intervensi	6	0	2	4
Kontrol	3	3	4	2
	≤ 1	> 1	≤ 3	>3
Hari ke 10				
Intervensi	6	0	1	5
Kontrol	4	2	5	1

Uji Kesetaraan Rata-rata Kadar TGF β1 sebelum Intervensi

Data hasil uji statistik dengan menggunakan uji F dapat diketahui kadar TGF-β1 baik pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol dinyatakan tidak bermakna secara statistik, atau lebih dari nilai α (0,05). Hal ini menunjukkan bahwa kadar TGF-β1 sebelum intervensi pada tiap kelompok tersebut dalam kondisi sama, sehingga tiap kelompok layak untuk dibandingkan dan di analisis lebih lanjut.

Uji perbandingan sebelum dan sesudah intervensi Tiap Kelompok

Hasil Uji non parametrik wilcoxon menyatakan kadar TGF-β1 pada hari ke 3 untuk kelompok intervensi, sebelum dan sesudah intervensi dinyatakan berbeda secara statistik dengan nilai p.value yaitu (0,028) lebih kecil dari α (0,05). Sedangkan kelompok kontrol tidak

Tabel 2. Uji Kesetaraan Rata-rata Kadar TGF β1 sebelum Intervensi

Kelompok	n	Nilai	Uji	P. Value
Hari ke 3				
Intervensi	6	53,18		0,466
Kontrol	6	53,20		
Hari ke 7				
Intervensi	6	11,71	F	1,000
Kontrol	6	59,33		
Hari ke 14				
Intervensi	6	466,5		0,352
Kontrol	6	68,96		

ada perbedaan secara statistik antara sebelum dan sesudah dengan nilai p.value sebesar (0,753).

Kadar TGF- β 1 hari ke 7 untuk kelompok intervensi dan kelompok kontrol, *pre* dan *post test* dinyatakan berbeda secara statistik dengan nilai p.value sama yaitu (0,028) lebih kecil dari α (0,05). Kadar TGF- β 1 hari ke 10 untuk kelompok intervensi, *pre* dan *post test* intervensi dinyatakan berbeda secara statistik dengan nilai p.value yaitu (0,028) lebih kecil dari α (0,05). Sedangkan kelompok kontrol tidak menunjukkan perbedaan secara statistik antara *pre* dan *post test* dengan nilai p.value sebesar (0,116).

Uji perbandingan kelompok kontrol dan kelompok Intervensi

Hasil uji Mann Whitney diketahui bahwa ada perbedaan signifikan kadar TGF- β 1 antara kelompok kontrol dan kelompok intervensi pada hari ke 3, dengan nilai p.value sebesar (0,025) atau lebih kecil dari nilai α (0,05). Perubahan kadar TGF- β 1 pada hari ke 7 untuk kelompok kontrol dan kelompok intervensi dinyatakan tidak ada perbedaan signifikan dengan nilai p.value sebesar (0,262) atau lebih besar dari nilai α (0,05). Perubahan kadar TGF- β 1 pada hari ke 10 untuk kelompok intervensi dan kelompok kontrol juga dinyatakan dengan uji statistik tidak ada perbedaan signifikan dengan nilai p.value sebesar (0,873) atau lebih besar dari nilai α (0,05).

PEMBAHASAN

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui manfaat kolagen ikan terhadap proses penyembuhan luka insisi yang diukur dari kadar TGF- β 1, jumlah fibroblas dan ketebalaan kolagen. Penyembuhan luka adalah proses yang dapat dibagi menjadi tiga fase yang berbeda (inflamasi, proliferasi, dan remodelling). Masing-masing ditandai dengan peristiwa tertentu yang memerlukan komponen spesifik. Penyembuhan luka tidak selalu merupakan proses linear, dapat berkembang maju dan mundur melewati fase penyembuhan tergantung pada berbagai faktor intrinsik dan ekstrinsik. Oleh karena itu pengobatan yang efektif dalam meningkatkan penyembuhan luka tidak mungkin hanya melibatkan satu atau dua komponen. Sehingga dalam rangka untuk menentukan efek kolagen ikan pada fase penyembuhan luka, kami mengumpulkan sampel dan jaringan berulang di hari ke 3, 7 dan 10.

Hasil studi membuktikan bahwa kolagen ikan dapat meningkatkan kadar TGF- β 1 secara signifikan pada hari ke 3, hal tersebut dapat berlangsung karena kolagen ikan memiliki kandungan asam amino protein, salah satunya adalah glisin. Glisin merupakan asam amino yang paling banyak terdapat dalam kolagen ikan sebesar 30 %. Glisin bekerja pada sel-sel inflamasi seperti makrofag untuk menekan aktivasi faktor transkripsi dan pembentukan radikal bebas serta sitokin inflamasi.²² pemberian glisin pada tikus yang mengalami gangguan

neuroinflammatory seperti *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS) dan *multiple sclerosis* (MS) dapat memodulasi fungsi makrofag sehingga makrofag dapat merangsang fagositosis myelin dan memproduksi mediator pro inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF- α) dan *nitric oxide* (NO).

Peran TGF β sangat penting dalam setiap fase penyembuhan luka. TGF β dapat diproduksi oleh semua sel. Terdapat 3 sel utama pada luka yang berperan yaitu platelet, fibroblas dan monosit. Secara fisiologis, pada hari ke 3 merupakan fase inflamasi dimana diawal fase tersebut sebenarnya tubuh telah memproduksi salah satu faktor pertumbuhan yaitu TGF β 1 yang akan berkontribusi terhadap proliferasi jaringan. Mekanisme molekuler terjadinya pembentukan TGF β 1 berlangsung secara positif terhadap jumlah platelet, monosit dan fibroblas artinya jika suatu jaringan mengalami kerusakan maka platelet, monosit dan fibroblas akan diproduksi secara besar-besaran yang kemudian sinyal tersebut dilanjutkan terhadap TGF β 1 untuk segera merekrut sel-sel inflamasi seperti neutrofil, makrofag, dan trombosit untuk segera memfagositosis daerah luka. Pemberian kolagen ikan difase ini akan membantu makrofag mempercepat fagositosis jaringan yang tidak dibutuhkan di daerah luka, dengan demikian maka akan mempercepat pula makrofag untuk segera memproduksi dan sitokin proinflamasi seperti TGF- β . TGF- β akan ditangkap ribosom kemudian dilepaskan dalam bentuk

proprotein lalu masuk kedalam aparatus golgi dan berubah bentuk TGF beta ligan aktif matur yaitu TGF β 1²⁴ sekresi TGF β 1 yang telah matur dalam bentuk laten dan kemudian menjadi aktif hanya karena adanya reaksi inflamasi²⁵, kadar TGF β 1 yang berlebihan dapat menyebabkan fase inflamasi menjadi panjang dan menyebabkan perlambatan penyembuhan luka. Sehingga pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar TGF β 1 pada hari ke 7 dan 10 cenderung mengalami penurunan dibandingkan hari ke 3.

Dalam penelitian ini hasil histopatologi menunjukkan perbedaan jumlah fibroblas dan ketebalan kolagen pada kelompok intervensi dan kontrol. Perbedaan jumlah fibroblas dan ketebalan pada penelitian ini dipengaruhi oleh kadar TGF β 1. TGF β 1 berperan di tiap fase penyembuhan luka, pada fase inflamasi TGF β 1 berperan untuk merekrut sel-sel inflamasi, difase proliferasi berperan untuk meningkatkan kebutuhan angiogenesis seperti sel progenitor endotelial untuk membantu memberikan persediaan darah ke area luka dan menstimulasi kontraksi dari fibroblas untuk memungkinkan penutupan luka. Kolagen ikan pada penelitian ini diyakini membantu angiogenesis, sintesis *extracellular matrix* (ECM) dan sintesis kolagen terutama difase proliferasi. kolagen ikan meningkatkan ekspresi dari *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang merupakan salah satu stimulator penting untuk angiogenesis. VEGF akan meningkatkan neovaskularisasi

diluka dengan cara menstimulasi terjadinya angiogenesis di tempat luka. Hal tersebut dapat meningkatkan peningkatan perbaikan jaringan luka.

TGF- β 1 adalah salah satu yang berperan dalam stimulasi kolagen dihari fase remodelling, terutama tipe 1 di fibroblas, dan memiliki peran berbeda dengan *matrix metalloproteinases* (MMPs) dimana meningkatkan kumpulan serat kolagen. Selain glycine kolagen ikan juga memiliki kandungan prolin dan hydroxyprolin. Kedua jenis kandungan ini sangat penting dalam pembentukan kolagen. Pada fase remodelling kolagen ikan dapat meningkatkan ekspresi *basic fibroblast growth factor* (bFGF) bFGF berperan untuk menstimulasi migrasi sel epitel dan proliferasi. Proses ini dimulai dengan pemecahan sel-sel, kontak antar sel substratum yang kemudian diikuti dengan polarisasi dan migrasi keratinosit sesuai ketentuan dari ECM.

Kesimpulan

Kolagen ikan bermanfaat untuk meningkatkan proses penyembuhan luka melalui peningkatan kadar TGF- β 1, jumlah fibroblas dan ketebalan kolagen.

DAFTAR PUSTAKA

- Andi Rahmayanti R. 2014. *ekstraksi kolagen dari kulit ikan gabus (channa striata) serta aplikasinya untuk skrining dan karakterisasi kolagenase bakteri asal indonesia*. Pasca Teknologi Pangan. IPB.
- Beldi et al. 2009. *Impact of intraoperative behavior on surgical site infections*. Epub.
- Carmans S. 2006. *The inhibitory neurotransmitter glycine modulates macrophage activity by activation of neutral amino acid transporters*. Hasselt University, Biomedical Research Institute and Transnationale Universiteit Limburg, School of Life Sciences, Diepenbeek, Belgium.
- Carville K. 2007. *Wound care : manual. 5 th ed*. Osborne Park : Silver Chain Foundation.
- Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, and Gabbiani G: 1993. *Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts*. J Cell Biol.
- Evrard SM, d'Audigier C, Mauge L, Israel-Biet D, Guerin CL, Bieche I, Kovacic JC, Fischer AM, Gaussem P, and Smadja DM: 2012. *The profibrotic cytokine transforming growth factor-beta1 increases endothelial progenitor cell angiogenic properties*. J Thromb Haemost.
- Faler, B.J., Macsata, R.A., & Plummer, D. Focus on basic science: 2010. *Transforming growth factor- β and wound healing*. 2006. Dalam Tesis Heri Kristianto, FIK UI.
- Galiano RD et al, 2004. *Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by*

- mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells.* Am J Pathol.
- Grellner W, Vieler S, Madea B. 2005. *Transforming growth factors (TGF-alpha and TGF-beta1) in the determination of vitality and wound age: immunohistochemical study on human skin wounds.* Forensic Sci Int.
- <http://www.wisegeek.com/what-is-fish-collagen.htm>. Diakses tgl 14 April 2015
- Indah hartati. *Kajian Produksi Kolagen dari Limbah Sisik Ikan Secara Ekstraksi Enzimatis.* Momentum, Vol. 6, No. 1. Univ
- Junbo et al. 2015. *Oral administration of marine collagen peptides prepared from chum salmon (Oncorhynchus keta) improves wound healing following cesarean section in rats.* Food & Nutrition Research.
- Kementerian Kelautan dan Perikanan (KKP). 2011. *Kelautan dan Perikanan dalam Angka.* Pusat data statistik dan informasi Sekretariat Jenderal Kementerian Kelautan dan Perikanan, Jakarta.
- Li AG,, dalam Mohammadreza Pakyari et al, 2013. *Critical Role of Transforming Growth Factor Beta.*
- N. S. Sampath Kumar, et al. 2012. *Wound Healing Properties of Collagen from the Bone of Two Marine Fishes.* Springer Science+Business Media, LLC.
- Nita novita, dkk. 2015. *Transforming growth factors (TGF-a and TGF-b1) in the determination of vitality and wound age: immunohistochemical study on human skin wounds.* Journal of Medicine and Health.
- Nur, M, Raidatusakinah. 2011. *Faktor Risiko Infeksi Luka Operasi Pasca Bedah Sesar Di RSUD Dr.Sardjito Yogyakarta.*
- P.driscoll. 2013 .*Prevalence of surgical, traumatic, burn and chronic wounds medmarket diligence. Worldwide wound management.*
- Rainey J. 2002. *Wound care: a handbook for community nurses.* Philadelphia: Whurr Publisher.
- Thian zhou et al. 2015. *Development of Biomimetic Tilapia Collagen Nanofibers for Skin Regeneration through Inducing Keratinocytes Differentiation and Collagen Synthesis of Dermal Fibroblasts.* ACS Appl. Mater. Interfaces.
- Thomas Wild M.D. dkk, 2010. *Basics in nutrition and wound healing.* University Clinic of Surgery. Paracelsus Medical University. Salzburg, Austria.